

多剤併用化学療法が奏効した 再発性成人型 Wilms 腫瘍の 1 例

久野 貴平, 田村 賢司, 吉道 丈, 大河内寿夫
西川 宏志, 鎌田 雅行, 井上 啓史, 執印 太郎
高知大学医学部泌尿器科学教室

SUCCESSFUL RESPONSE OF RECURRENT ADULT WILMS' TUMOR TO MULTIAGENT CHEMOTHERAPY

Takahira KUNO, Kenji TAMURA, Jo YOSHIMICHI, Hisao OOKOUCHI,
Hiroshi NISHIGAWA, Masayuki KAMADA, Keiji INOUE and Taro SHUIN
The Department of Urology, Kochi Medical School, Kochi University

We report a case of successful response of lung metastases of recurrent adult Wilms' tumor by multiagent chemotherapy. The patient was a 19-year-old woman who had undergone left radical nephrectomy and adjuvant chemotherapy (actinomycin D, vincristine) for stage I adult Wilms' tumor when she was 16 years old. Coputed tomography (CT) revealed multiple lung metastases (right parietal pleura, left S10, right S10). We treated the patient with thoracoscopic partial resection of inferior lobe of lung. Then she received multiagent chemotherapy (vincristine, adriamycin, etoposide, cyclophosphamide). CT scan showed complete response of the lung metastases at 8 months.

(Hinyokika Kijo 55 : 699-702, 2009)

Key words : Multiagent chemotherapy, Lung metastases , Recurrent adult Wilms' tumor

緒 言

成人型 Wilms 腫瘍は稀な疾患であり, 全 Wilms 腫瘍のうち成人例が占める割合は 2~9.2%である¹⁾. また, 一般的に小児 Wilms 腫瘍に比し悪性度が高く, その 2 年生存率は stage I および II で 67%, stage III 以上で 27%と予後不良である²⁾.

今回, われわれは根治的左腎摘除術および術後補助化学療法施行 3 年後に肺転移をきたした成人型 Wilms 腫瘍 stage I 根治療法後の再発症例に対して, Japan Wilms Tumor Study (JWiTS) プロトコールの Regimen I を施行し, 完全寛解を得た 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 19 歳, 女性

主訴 : 精査・加療目的

既往歴・家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2003 年 1 月 (16 歳時) に無症候性血尿を主訴として当科受診された. 精査の結果, 左腎上極内側に 6.4×3.8×6.0 cm の腎腫瘍を認めたため, 根治的左腎摘除術施行した. 病理結果は nephroblastoma, favorable histology type であった. 他臓器への転移や周囲への浸潤を認めず, 成人型 Wilms 腫瘍, stage I と診断した. 術後, JWiTS のプロトコールに従って,

再発予防目的で actinomycin D (ACD) (0.045 mg/kg; Week 0・3・6・9・12・15・18), vincristine (VCR) (0.05 mg/kg; Week 1~10, 0.06 mg/kg; Week 12・15・18) (Regimen EE-4A) による化学療法を施行した. 2006 年 2 月, 外来で定期検査として施行した胸部 CT で左肺 S10, 右胸膜部, 右肺 S10 に各 10, 5, 5 mm の結節影を認め, 再発性肺腫瘍を疑い確定診断のため胸腔鏡下左下葉部分切除術施行した. 病理結果は原発巣と同様 nephroblastoma, favorable histology type であり, 成人型 Wilms 腫瘍 stage I 根治療法後の再発症例と診断し, 治療目的に入院となった.

入院時現症 : 身長 152.9 cm, 体重 70.8 kg, 体温 36.8°C, 脈拍 64/分・整, 血圧 120/80 mmHg. 胸腹部に異常所見を認めず.

入院時検査所見 : 血液一般検査に異常なし. 血清生化学検査に異常なし. 検尿・沈渣に異常なし.

画像所見 : 胸部 CT (Fig. 1) で左肺 S10, 右胸膜部, 右肺 S10 にそれぞれ 10, 5, 5 mm の境界明瞭な結節影を認めた.

腹部 CT では局所再発, リンパ節を含め他臓器への転移は認めず, 骨シンチでも異常集積は認めなかった.

病理組織学的所見 : 胸腔鏡下左下葉部分切除術にて摘出された左 S10 の組織所見を示す (Fig. 2). 摘出した腫瘍は径 8 mm 大の境界明瞭な白色充実性腫瘍で

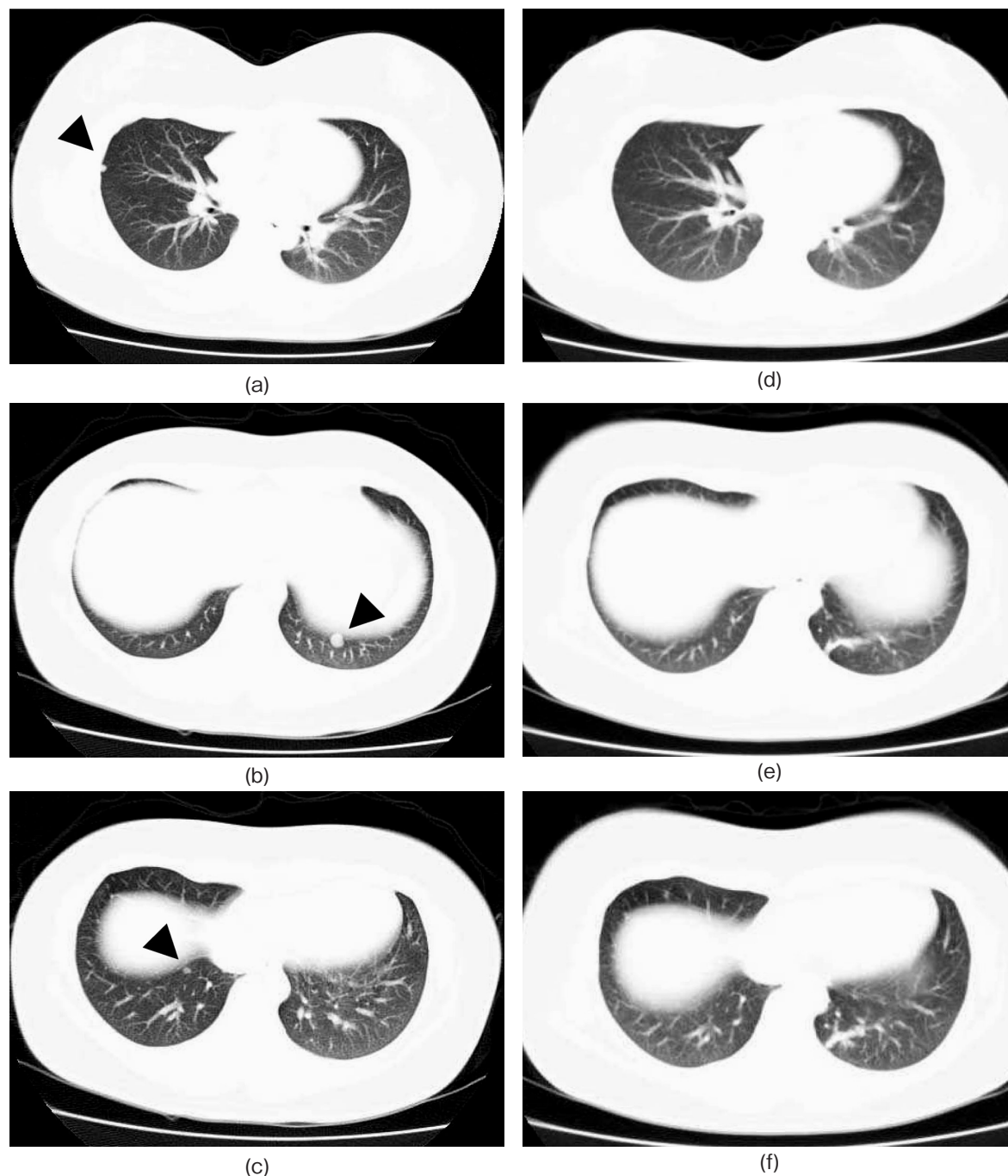


Fig. 1. CT (Pre-chemotherapy) revealed multiple lung metastases. (a) metastatic tumor in the right parietal pleura (arrow), (b) metastatic tumor in the right S10 (arrow), (c) metastatic tumor in the left S10 (arrow), CT (Post-chemotherapy) showed complete disappearance of the lung metastases, (d) right parietal pleura, (e) right S10, (f) left S10.

あった。腫瘍は濃染した核を持つ異型細胞 (blastemal cell) が管腔様構造を伴いながら密に増殖していた。しかし、間葉系細胞の増殖は明らかではなく、異型核分裂像や巨大核などの退形成 (anaplasia) は認めなかった。これらの病理所見は、原発巣と同様の所見であり、nephroblastoma, epithelial type, favorable histology type と診断された。

経過：Wilms 腫瘍は成人型の症例数が少なく、標準的な治療法は確立されておらず、さらに本症例におい

ては原発巣術後補助化学療法後の再発でもあり、治療方針の決定には苦慮を要した。当院小児科との検討、さらには患者および家族との慎重な話し合いの上で、JWiTS のプロトコールより Regimen I (Table 1) を選択し、開始した。レジメンに従って、vincristine 0.05 mg/kg を Week 1・2・4~8・10・11 に、0.067 mg/kg を Week 12・13・18・24, adriamycin 1.5 mg/kg を Week 0・6・12・18・24, etoposide 3.3 mg/kg/day × 5 days を Week 3・9・15・21, cyclophosphamide 14.7

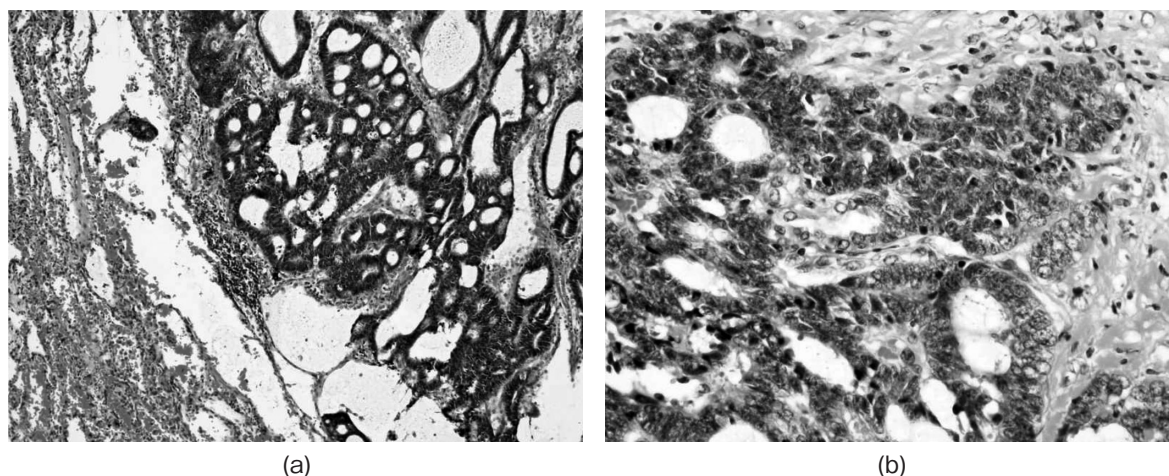


Fig. 2. Histological findings of the lung metastases lesion. (a) HE stain (×100), (b) HE stain (×200).

Table 1. JWITS protocol Regimen I

Regimen I																									
Week	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
		V	V		V	V	V	V	V		V	V	V1	V1					V1						V1
	D1						D1						D1					D1							D1
			C2				C1			C2			C1			C2		C1			C2				C1
			E2							E2						E2					E2				

V = Vincristine 0.05 mg/kg, V1 = Vincristine 0.067 mg/kg, D1 = Adriamycin 1.5 mg/kg, E2 = Etoposide 3.3 mg/kg/day × 5 days, C1 = Cyclophosphamide 14.7 mg/kg/day × 3 days, C2 = Cyclophosphamide 14.7 mg/kg/day × 5 days.

mg/kg/day × 3 days を Week 6・12・18・24, 14.7 mg/kg/day × 5 days を Week 3・9・15・21 に投与した。

経過中 grade 4 の骨髓抑制, grade 2 の消化器症状 (有害事象の判定規準としては Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) を使用) を認めたものの, ほかには重篤な有害事象は認めず, Regimen I を完遂した。胸部 CT で, Week 7 終了時点で, 右胸膜部および右 S10 の肺転移巣は消失した。Week 24 終了時点でも肺転移巣はそれぞれ消失しており, 画像上完全寛解が得られた (Fig. 1)。化学療法終了後10カ月の現在, 再発を認めず外来通院中である。

考 察

小児 Wilms 腫瘍は全小児癌の約 6% を占める。National Wilms Tumor Study (NWTs) Group を中心とした大規模な臨床研究により治療法は確立されつつあり, その治療成績は NWTs-3 (1979~1985) 終了時点で 2 年生存率は 90% に達している³⁾。現在では 1995 年から実施されている NWTs-5 のプロトコルに従って, 日本ウィルムス腫瘍グループスタディー (Japan Wilms Tumor Study: JWITS) が開始されている⁴⁾。

しかし, favorable histology (FH) の約 10~15% と

unfavorable histology (UH) の約 50% の患者に再発を認めたとの報告がある^{5,6)}。再発部位は肺が最も多く, 予後は initial stage, 病理組織型, 無病生存期間など多くの因子に左右される⁷⁾。Paulino らは再発例の 5 年生存率は 33% であったと報告している⁸⁾。再発例に対する治療法も確立されていないのが現状であるが, 骨髓移植や末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法などの有効性が報告されている⁹⁻¹¹⁾。また, Green らは肺転移のみの再発例に対し, Regimen I を行い, 81% の 4 年 overall survival を得たと報告している¹²⁾。

成人型 Wilms 腫瘍は一般的に小児 Wilms 腫瘍に比べ予後不良とされている。予後因子として病期と組織型が重要であると考えられている^{13,14)}。組織型は UH と FH の 2 つに分類される。大町らは本邦の成人 Wilms 腫瘍 43 例を集計した結果, UH 22 例の 2 年生存率は 18% であり, FH 21 例の 87% と比較して明らかな差がみられたと述べている。また病期別では stage I および II の 2 年生存率は 67%, stage III 以上では 27% であり, stage I および II における UH の割合が 33% に対して, stage III 以上では 65% であったと報告している²⁾。成人型 Wilms 腫瘍は組織型に進行の早い UH が多く, 発見時にはすでに病期が進んでいることから予後不良と考えられる。また, 症例数が少ないため統一された治療法は確立されておらず, 小児 Wilms 腫

瘍に従って治療されているのが現状である。

自験例で選択した Regimen I は通常 diffuse anaplasia および clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) の症例に用いられる¹⁵⁾。肺転移を有する Wilms 腫瘍では化学療法に加え、全肺照射を施行するのが一般的であるが、自験例は化学療法後の再発であり、全肺照射による放射線肺炎や肺線維症の危険性を考慮して、化学療法単独として効果が期待できる Regimen I を選択した。

成人型 Wilms 腫瘍における再発例に関しては報告も少なく、治療法に関しても小児例を参考に手探りの状況である。今後、多施設多数例での大規模な治療法の検討が必要と思われる。

結 語

多剤併用化学療法にて良好な結果を得た再発性成人型 Wilms 腫瘍の 1 例を報告した。

文 献

- 1) 元井 勇, 中島和喜, 新田政博: 成人 Wilms 腫瘍の 1 例. 泌尿紀要 **35**: 1173-1177, 1989
- 2) 大町哲史, 玉田 聡, 伊藤哲二, ほか: 成人型 Wilms' tumor の 1 例. 泌尿紀要 **52**: 851-854, 2006
- 3) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al.: Treatment of Wilms' tumor: results of the Third National Wilms' Tumor Study. Cancer **64**: 349-360, 1989
- 4) 福澤正洋, 越永従道, 樋之津史郎, ほか: Wilms 腫瘍の治療. 小児診療 **4**: 621-626, 2004
- 5) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al.: Treatment of children with clear-cell sarcoma of the kidney: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol **12**: 2132-2137, 1994
- 6) Weirich A, Ludwig R, Graf N, et al.: Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. Ann Oncol **15**: 808-820, 2004
- 7) Grundy P, Breslow N, Green DM, et al.: Prognostic factors for children with recurrent Wilms' Tumor: results from the second and third National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol **7**: 638-647, 1989
- 8) Paulino AC: Relapsed Wilms' Tumor: is there a role of radiation therapy? Am J Clin Oncol **24**: 408-413, 2001
- 9) Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, et al.: High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. Bone Marrow Transplant **30**: 893-898, 2002
- 10) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al.: Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. J Clin Oncol **22**: 2885-2890, 2004
- 11) 楠木重範, 滝沢洋子, 時政定雄, ほか: 再発 Wilms 腫瘍 2 例に対する大量化学療法. 小児がん **45**: 61-65, 2008
- 12) Green DM, Cotton CA, Malogolowkin M, et al.: Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine and actinomycin D: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Pediatr Blood Cancer **48**: 493-499, 2007
- 13) Kilton L, Matthews MJ and Cohen MH: Adult Wilms Tumor: a report of prolonged survival and review of literature. J Urol **124**: 1-5, 1980
- 14) Beckwith JB and Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. Cancer **41**: 1937-1948, 1978
- 15) 岩川真由美, 大川治夫, 金子道夫: Wilms 腫瘍の成因と治療. 小児診療 **62**: 1204-1211, 1999

(Received on April 30, 2009)

(Accepted on June 20, 2009)